



1341

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

|  |           |  |
|--|-----------|--|
| <b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b><br><b>C07D 305/14, 405/08, 413/08</b><br><b>A61K 31/335, 31/495, 31/535</b>   | <b>A1</b> | <b>(11) Numéro de publication internationale: WO-94/07880</b><br><br><b>(43) Date de publication internationale: 14 avril 1994 (14.04.94)</b>  |
| <b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR93/00970<br><b>(22) Date de dépôt international:</b> 4 octobre 1993 (04.10.93)<br><br><b>(30) Données relatives à la priorité:</b><br>92/11744 5 octobre 1992 (05.10.92) FR<br><br><b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).<br><br><b>(72) Inventeurs; et</b><br><b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement) :</b> BOURZAT, Jean-Dominique [FR/FR]; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR).   |           | <b>(74) Mandataire:</b> PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).<br><br><b>(81) Etats désignés:</b> AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).<br><br><b>Publiée</b><br><i>Avec rapport de recherche internationale.</i> |
| <b>(54) Title: NOVEL DERIVATIVES OF TAXOL ANALOGUES, PREPARATION THEREOF AND COMPOSITIONS CONTAINING THEM</b><br><br><b>(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES D'ANALOGUES DU TAXOL, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT</b><br><br><div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div data-bbox="373 1218 876 1470"> </div> <div data-bbox="893 1302 941 1344">(I)</div> <div data-bbox="1088 1281 1250 1386"> </div> <div data-bbox="1169 1323 1250 1365">(III)</div> </div>   |           |  |
| <b>(57) Abstract</b><br><br><p>Novel derivatives of taxol analogues of general formula (I) preparation thereof and compositions containing them. In general formula (I): Ar stands for an aryl radical, R is a phenyl radical or a radical of general formula R<sub>6</sub>-O- (R<sub>6</sub> = alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, optionally substituted bicycloalkyl), phenyl or heterocyclyl, R<sub>1</sub> is an alkyl radical, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, cycloalkylalkyl, aralkyl or heterocyclylalkyl substituted by hydroxy, carboxy, alkyloxycarbonyl or (III). The novel products of general formula (I) have remarkable antitumor and antileukemia properties.</p><br><b>(57) Abrégé</b><br><br><p>Nouveaux dérivés d'analogues du taxol de formule générale (I), leur préparation et les compositions qui les contiennent. Dans la formule générale (I), Ar représente un radical aryle, R représente un radical phényle ou un radical de formule générale R<sub>6</sub>-O- (R<sub>6</sub> = alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle éventuellement substitué), phényle ou hétérocyclyle, R<sub>1</sub> représente un radical alcoyle, cycloalcoyle, aryle, hétérocyclyle, cycloalcoylalcoyle, aralcoyle ou hétérocyclalcoyle substitué par hydroxy, carboxy, alkyloxy-carbonyl ou formule (III). Les nouveaux produits de formule générale (I) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.</p> |           |  |

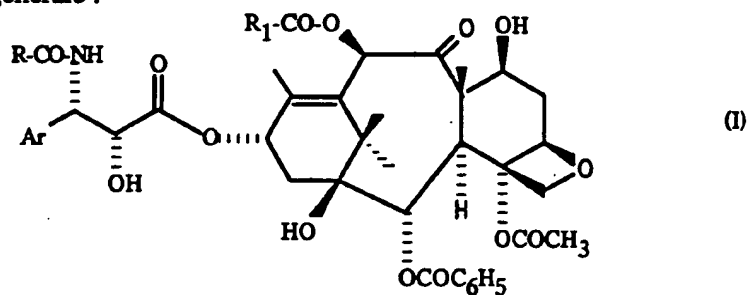
# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|--|----|-----------------------|
| AT | Autriche                  | FR | France                                     | MR | Mauritanie            |
| AU | Australie                 | GA | Gabon                                      | MW | Malawi                |
| BB | Barbade                   | GB | Royaume-Uni                                | NE | Niger                 |
| BE | Belgique                  | GN | Guinée                                     | NL | Pays-Bas              |
| BF | Burkina Faso              | GR | Grèce                                      | NO | Norvège               |
| BG | Bulgarie                  | HU | Hongrie                                    | NZ | Nouvelle-Zélande      |
| BJ | Bénin                     | IE | Irlande                                    | PL | Pologne               |
| BR | Brsil                     | IT | Italie                                     | PT | Portugal              |
| BY | Bélarus                   | JP | Japon                                      | RO | Roumanie              |
| CA | Canada                    | KP | République populaire démocratique de Corée | RU | Fédération de Russie  |
| CF | République Centrafricaine | KR | République de Corée                        | SD | Soudan                |
| CG | Congo                     | KZ | Kazakhstan                                 | SE | Suède                 |
| CH | Suisse                    | LJ | Liechtenstein                              | SI | Slovénie              |
| CI | Côte d'Ivoire             | LK | Sri Lanka                                  | SK | République slovaque   |
| CM | Cameroun                  | LU | Luxembourg                                 | SN | Sénégal               |
| CN | Chine                     | LV | Lettonie                                   | TD | Tchad                 |
| CS | Tchécoslovaquie           | MC | Monaco                                     | TC | Togo                  |
| CZ | République tchèque        | MG | Madagascar                                 | UA | Ukraine               |
| DE | Allemagne                 | ML | Mali                                       | US | Etats-Unis d'Amérique |
| DK | Danemark                  | MN | Mongolie                                   | UZ | Ouzbékistan           |
| ES | Espagne                   |    |  | VN | Viet Nam              |
| FI | Finlande                  |    |  |    |                       |

**NOUVEAUX DERIVES D'ANALOGUES DU TAXOL**  
**LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'analogues du taxol de formule générale :



leur préparation et les compositions qui les contiennent.

Dans la formule générale (I),

Ar représente un radical aryle,

R représente un radical phényle ou un radical de formule générale :

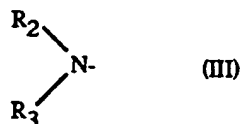


dans laquelle  $R_6$  représente

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4

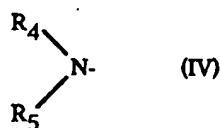
- ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,

- ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 4 à 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou
- 5 plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et  
 $R_1$  représente un radical alcoyle contenant 1 à 10 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, aryle contenant 6 à 10 atomes de carbone, hétéro-
- 10 cyclyle saturé ou non saturé contenant 5 à 6 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote (éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle), d'oxygène ou de soufre, cycloalcoylalcoyle dont la partie cycloalcoyle contient 3 à 6 atomes de carbone et la
- 15 partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, aralcoyle dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone et la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, hétérocyclylalcoyle dont la partie hétérocyclyle contient 5 ou 6 chaînons et
- un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote (éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle), d'oxygène ou de soufre et la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ces
- 20 radicaux étant substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux hydroxy, carboxy, alcoxycarbonyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou les radicaux de formule générale :



dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée éventuellement substitué :

- 25 a) par un radical hydroxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle,
- b) par un radical de formule générale :



dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ou bien  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle saturé ou non saturé à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'azote (éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle), d'oxygène ou de soufre, ou bien  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle saturé ou non saturé à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'azote (éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle), d'oxygène ou de soufre.

De préférence Ar représente un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxylalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 3 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles.

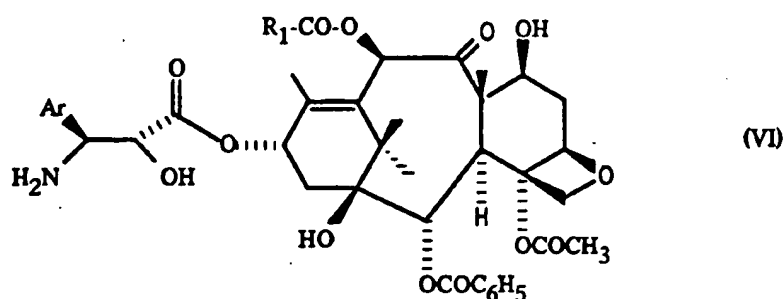
Plus particulièrement, Ar représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino et trifluorométhyle.

Plus particulièrement encore Ar représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome de chlore ou de fluor, ou par un radical alcoyle (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino) ou alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino).

Selon l'invention, les nouveaux dérivés d'analogues du taxol de formule générale (I) peuvent être obtenus par action du chlorure de benzoyle ou d'un dérivé réactif de formule générale :



dans laquelle  $R_6$  est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste  $-O-R_6$  ou  $-O-CO-OR_6$  sur un dérivé de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale :

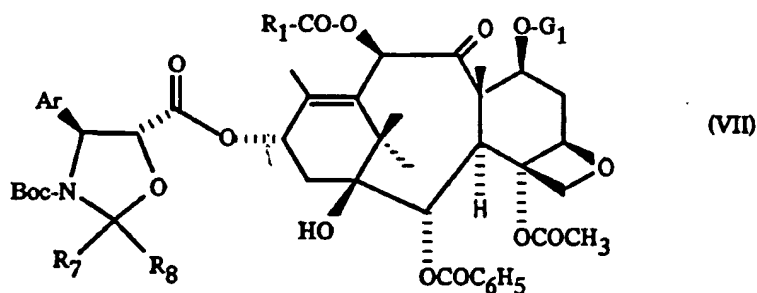


dans laquelle Ar et R<sub>1</sub> sont définis comme précédemment.

Généralement l'action du chlorure de benzoyle ou du dérivé réactif de formule générale (V) sur le dérivé de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale (VI) est effectuée dans un solvant organique tel qu'un hydrocarbure aliphatique éventuellement halogéné comme le chlorure de méthylène ou un ester aliphatique tel que l'acétate d'éthyle en présence d'une base minérale ou organique telle que le bicarbonate de sodium ou de potassium.

Généralement, la réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 20°C.

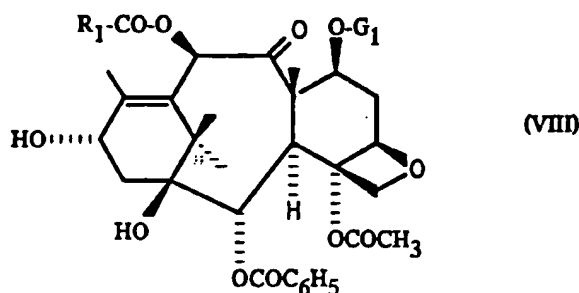
Le dérivé de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale (VI) peut être obtenu par action d'un acide minéral ou organique éventuellement dans un alcool aliphatique sur un dérivé du taxane de formule générale :



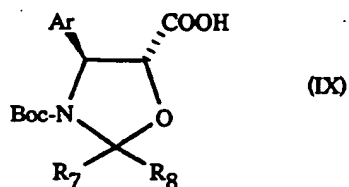
dans laquelle Ar et R<sub>1</sub> sont définis comme précédemment, G<sub>1</sub> représente un groupe protecteur de la fonction hydroxy choisi parmi les radicaux trialkylsilyles, dialkylarylsilyles, aryldialkylsilyles ou triarylsilyles dans lesquels chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et chaque partie aryle représente de préférence un radical phényle, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux aryles (phényle), ou aryle (phényle), et Boc représente le radical tert-butoxycarbonyle.

Généralement, on utilise l'acide formique éventuellement dans un alcool tel que l'éthanol ou l'acide chlorhydrique gazeux dans un alcool tel que l'éthanol.

Le dérivé du taxane de formule générale (VII) peut être obtenu par estérification d'un dérivé du taxane de formule générale :



5 dans laquelle  $R_1$  et  $G_1$  sont définis comme précédemment, au moyen d'un dérivé de l'oxazolidine de formule générale :



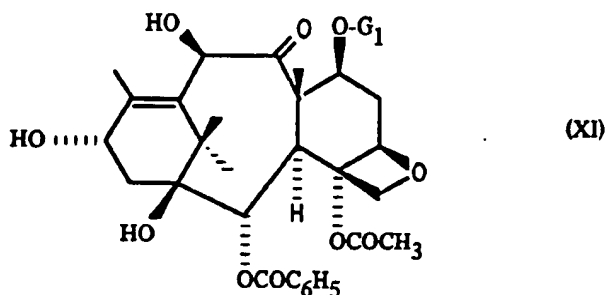
10 dans laquelle  $Ar$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  et  $Boc$  sont définis comme précédemment, éventuellement sous forme d'anhydride.

Généralement l'estérification est effectuée en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide comme le dicyclohexylcarbodiimide ou un carbonate réactif tel que le dipyridyl-2 carbonate et d'un agent d'activation tel qu'une dialkylaminopyridine comme la diméthylamino-4 pyridine en opérant dans un solvant organique tel qu'un hydrocarbure aromatique (benzène, toluène, xylène, éthylbenzène, isopropylbenzène, chlorobenzène), un éther (tétrahydrofuranne), un nitrile (acétonitrile), un ester (acétate d'éthyle) à une température comprise entre 0 et 90°C.

20 Le dérivé du taxane de formule générale (VIII) peut être obtenu par action d'un acide de formule générale :



dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment, ou d'un dérivé réactif de cet acide, sur un dérivé de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale :



dans laquelle  $G_1$  est défini comme précédemment.

Généralement l'estérification est effectuée en présence d'un agent de condensation tel qu'un imide comme le (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide et d'un agent d'activation tel que l'hydroxy-1 benzotriazole et, éventuellement d'un accepteur d'acide tel qu'une amine aliphatique tertiaire comme la triéthylamine lorsque l'on utilise le produit de formule générale (X) sous forme de sel.

Le produit de formule générale (XI) peut être préparé dans les conditions décrites par J-N. Denis et coll., J. Amer. Chem. Soc., 110, 5917-5919 (1988).

Le dérivé de l'oxazolidine de formule générale (IX) peut être préparé dans les conditions décrites dans la demande internationale WO 92 09589.

Les produits de formule générale (I), et en particulier ceux pour lesquels  $R_1$  représente un radical alcoyle substitué par un radical de formule générale (III), présentent des propriétés biologiques remarquables.

In vitro, la mesure de l'activité biologique est effectuée sur la tubuline extraite du cerveau de porc par la méthode de M.L. Shelanski et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). L'étude de la dépolymérisation des microtubules en tubuline est effectuée selon la méthode de G. Chauvière et coll., C.R. Acad. Sci., 293, série II, 501-503 (1981). Dans cette étude les produits de formule générale (I) se sont montrés au moins aussi actifs que le taxol.

In vivo, les produits de formule générale (I) se sont montrés actifs chez la souris greffée par le mélanome B16 à des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg par voie intrapéritonéale, ainsi que sur d'autres tumeurs liquides ou solides.

Généralement les produits de formule générale (I) ont une solubilité dans l'eau meilleure que celle du taxol ou des dérivés du taxane qui font l'objet du brevet européen EP 0 253 738.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.



EXEMPLE 1

- A une solution de 0,24 g d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,7 $\beta$  (morpholino-3 propionyl-oxo)-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon, on ajoute 0,026 g d'hydrogénocarbonate de sodium puis goutte à goutte, à une température voisine de 20°C, 1,1 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,25M de dicarbonate de di.tert-butyle dans le dichlorométhane. La solution obtenue est agitée pendant 43 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase aqueuse est séparée par décantation puis extraite par 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,253 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice déposé sur plaque [(épaisseur du gel: 0,25 mm ; plaque de 10 x 20 cm ; éluant : dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes)] par fraction de 20 mg.
- Après localisation aux rayons UV de la zone correspondant au produit cherché adsorbé, cette zone est grattée et la silice recueillie est lavée sur verre fritté par 10 fois 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et par 4 fois 10 cm<sup>3</sup> de méthanol. Les filtrats sont réunis puis concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,12 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,7 $\beta$  (morpholino-3 propionyl-oxo)-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]^{20}_D = -45^\circ$  (c = 0,32 ; méthanol)
  - spectre de RMN (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage H en Hz) : 1,17 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,27 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,35 (s, 9H : -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,68 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,87 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 18) ; 1,90 (mt, 1H : -(CH)-H 6) ; 2,30 (mt, 2H : -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,38 (s, 3H : -COCH<sub>3</sub>) ; 2,50 [mt, 4H : -OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O] ; 2,58 (mt, 1H : -(CH)-H 6) ; 2,73 et 2,78 [mt, 4H : -OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O] ; 3,35 (d large, 1H : -OH 2') ; 3,71 (t, 4H : -OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O] ; 3,80 (d, 1H, J = 7 Hz : -H 3) ; 4,18 (d, 1H, J = 8 Hz : -(CH)-H 20) ; 4,32 (d, 1H, J = 8 Hz : -(CH)-H 20) ; 4,42 (mt, 1H : -H 7) ; 4,63 (mt, 1H : -H 2') ; 4,97 (d, 1H, J = 10 Hz : -H 5) ; 5,27 (mt, 1H : -H 3') ; 5,38 [d, 1H, J = 10 Hz : -NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] ; 5,68 (d, 1H, J = 7 Hz : -H 3) ; 6,25 (t, 1H, J = 7 Hz : -H 13) ; 6,32 (s, 1H : -H 10) ; 7,3 à 7,42 (mt, 5H : -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 3') ; 7,52 [t, 2H, J =

7,5 Hz :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5(-\text{H } 3 \text{ et } -\text{H } 5)$  ; 7,63 [t, 1H, J = 7,5 Hz :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5(-\text{H } 4)$  ] ; 8,12 [d, 2H, J = 7,5 Hz :  $-\text{OCOC}_6\text{H}_5(-\text{H } 2 \text{ et } -\text{H } 6)$  ].

L'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,7 $\beta$  (morpholino-3 propionyloxy)-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 0,33 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4, benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 (morpholino-3 propionyloxy)-10 $\beta$  oxo-9 triéthylsilyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 10 cm<sup>3</sup> d'acide formique est agitée pendant 3 heures à une température voisine de 20°C puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,242 g d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,7 $\beta$  (morpholino-3 propionyloxy)-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 (morpholino-3 propionyloxy)-10 $\beta$  oxo-9 triéthylsilyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,70 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) dans 30 cm<sup>3</sup> de toluène on ajoute 0,56 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, 0,87 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,13 $\alpha$  (morpholino-3 propionyloxy)-10 $\beta$  oxo-9 triéthylsilyloxy-7 $\beta$  taxène-11 et 0,13 g de diméthylamino-4 pyridine. Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 3 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est séparée par décantation puis extraite par 2 fois 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 50°C. On obtient 1,9 g d'une poudre blanche que l'on purifie par chromatographie sur 60 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre [(éluant : dichlorométhane-méthanol (97-3 en volumes)] en recueillant des fractions de 20 cm<sup>3</sup>. Les fractions 23 à 33 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,35 g d'une meringue blanche que l'on purifie à nouveau par chromatographie sur 70 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre [(éluant : dichlorométhane-méthanol (98,5-1,5 en volumes)] en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions 51 à 81 sont réunies

et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1 g de tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 (morpholino-3 propionyloxy)-10β oxo-9 triéthylsilyloxy-7β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche.

L'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1,13α (morpholino-3 propionyloxy)-10β oxo-9 triéthylsilyloxy-7β taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 4,7 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1,13α,10β oxo-9 triéthylsilyloxy-7β taxène-11 dans 150 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane on ajoute successivement 1 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, 1,4 g de chlorhydrate de l'acide morpholino-3 propionique, 0,096 g d'hydrate d'hydroxy-1 benzotriazole puis, goutte à goutte, une solution de 1,37 g de (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide dans 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 16 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 150 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase aqueuse est séparée par décantation puis extraite par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 4,3 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 140 g de silice (0,04-0,063 mm) contenus dans une colonne de 4,8 cm de diamètre [(éluant : dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes)] en recueillant des fractions de 14 cm<sup>3</sup>. Les fractions 101 à 143 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,2 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1,13α (morpholino-3 propionyloxy)-10β oxo-9 triéthylsilyloxy-7β taxène-11 sous forme d'une meringue blanche.

Le chlorhydrate de l'acide morpholino-3 propionique peut être préparé selon la méthode décrite par T.L. Gresham et coll., J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3168-3171.

L'acide tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylique-5-(4S,5R) peut être préparé selon la méthode décrite dans la demande de brevet WO 92 09589.

L'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1,13α,10β oxo-9 triéthylsilyloxy-7β taxène-11 peut être préparé selon la méthode décrite par J.N. Denis et al, J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 5917-5919.

**EXEMPLE 2**

En opérant comme à l'exemple 1, mais à partir de 0,31 g d'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,7 $\beta$  [(méthyl-4 pipérazinyl)-3 propionyloxy]-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient 0,048 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,7 $\beta$  [(méthyl-4 pipérazinyl)-3 propionyloxy]-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]^{20}_D = -43^\circ$  (c = 0,24 ; méthanol)
- spectre de RMN (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 1,17 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,27 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,35 (s, 9H : -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,68 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,73 (s, 1H : -OH 1) ; 1,88 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 18) ; 1,90 (mt, 1H : -(CH)-H 6) ; 2,28 (mt, 2H : -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,34 (s, 3H : -COCH<sub>3</sub>) ; 2,39 [s, 3H : -OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>] ; 2,55 [mt, 8H : -OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>] ; 2,55 (mt, 1H : -(CH)-H 6) ; 2,72 et 2,80 [mt, 4H : -OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>] ; 3,80 (d, 1H, J = 7 Hz : -H 3) ; 4,18 (d, 1H, J = 8 Hz : -(CH)-H 20) ; 4,32 (d, 1H, J = 8 Hz : -(CH)-H 20) ; 4,42 (mt, 1H : -H 7) ; 4,63 (mt, 1H : -H 2') ; 4,97 (d, 1H, J = 10 Hz : -H 5) ; 5,27 (mt, 1H : -H 3') ; 5,38 [d, 1H, J = 10 Hz : -NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] ; 5,68 (d, 1H, J = 7 Hz : -H 3) ; 6,25 (t, 1H, J = 7 Hz : -H 13) ; 6,31 (s, 1H : -H 10) ; 7,3 à 7,42 (mt, 5H : -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 3') ; 7,50 [t, 2H, J = 7,5 Hz : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(-H 3 et -H 5)] ; 7,63 [t, 1H, J = 7,5 Hz : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(-H 4)] ; 8,12 [d, 2H, J = 7,5 Hz : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(-H 2 et -H 6)].

En opérant comme à l'exemple 1, mais à partir de matières premières convenables, sont préparés les intermédiaires suivants :

- l'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,7 $\beta$  [(méthyl-4 pipérazinyl)-3 propionyloxy]-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche,
- le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 [(méthyl-4 pipérazinyl)-3 propionyloxy]-10 $\beta$  oxo-9 triéthylsilyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche,

- l'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,13 $\alpha$  [(méthyl-4 pipérazinyl)-3 propionyloxy]-10 $\beta$  oxo-9 triéthylsilyloxy-7 $\beta$  taxène-11 sous forme d'une meringue blanche.

Le dichlorhydrate de l'acide (méthyl-4 pipérazinyl)-3 propionique peut être  
5 préparé selon la méthode décrite par M. Carissimi et coll., *Il Farmaco. Ed. Sc.*, 1980, 35 (6), 504-526.

### EXEMPLE 3

En opérant comme à l'exemple 1, mais à partir de 0,19 g d'amino-3  
hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20  
10 dihydroxy-1,7 $\beta$  (diméthylamino-3 propionyloxy)-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on  
obtient 0,025 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-  
(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,7 $\beta$  (diméthylamino-3  
propionyloxy)-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche  
dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 - spectre de RMN (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes  
de couplage J en Hz) : 1,15 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,28 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ;  
1,37 (s, 9H : -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,69 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,73 (s, 1H : -OH 1) ; 1,86 (s,  
3H : -CH<sub>3</sub> 18) ; 1,90 (mt, 1H : -(CH)-H 6) ; 2,30 (mt, 2H : -CH<sub>2</sub>- 14) ; 2,40 (s, 3H :  
-COCH<sub>3</sub>) ; 2,45 [s, 6H : -OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 2,56 (mt, 1H : -(CH)-H 6) ; 2,85  
20 à 3,05 [mt, 4H : -OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ; 3,80 (d, 1H, J = 7 Hz : -H 3) ; 4,18 (d,  
1H, J = 8 Hz : -(CH)-H 20) ; 4,32 (d, 1H, J = 8 Hz : -(CH)-H 20) ; 4,42 (mt, 1H : -H  
7) ; 4,63 (mt, 1H : -H 2') ; 4,97 (d, 1H, J = 10 Hz : -H 5) ; 5,28 (mt, 1H : -H 3') ;  
5,40 [d, 1H, J = 10 Hz : -NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] ; 5,68 (d, 1H, J = 7 Hz : -H 3) ; 6,25 (t,  
1H, J = 7 Hz : -H 13) ; 6,32 (s, 1H : -H 10) ; 7,3 à 7,42 (mt, 5H : -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 3') ; 7,51 [t,  
25 2H, J = 7,5 Hz : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 3 et -H 5)] ; 7,63 [t, 1H, J = 7,5 Hz : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H  
4)] ; 8,11 [d, 2H, J = 7,5 Hz : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 2 et -H 6)].

En opérant comme à l'exemple 1, mais à partir de matières premières conve-  
nables, sont préparés les intermédiaires suivants :

4  
30 - l'amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$   
époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,7 $\beta$  (diméthylamino-3 propionyloxy)-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11  
yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche,  
- le tert-butoxycarbonyl-3 diméthyl-2,2 phényl-4 oxazolidinecarboxylate-5-(4S,5R)  
d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 (diméthylamino-3 propionyl-

oxy)-10 $\beta$  oxo-9 triéthylsilyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche,

- l'acétoxy-4 benzoxyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,13 $\alpha$  (diméthylamino-3 propionyloxy)-10 $\beta$  oxo-9 triéthylsilyloxy-7 $\beta$  taxène-11 sous forme d'une meringue blanche.

L'acide diméthylamino-3 propionique peut être préparé selon la méthode décrite par T.L. Gresham et coll., J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3168-3171.

Les nouveaux produits de formule générale (I) présentent des activités biologiques particulièrement intéressantes.

Les nouveaux produits de formule générale (I) manifestent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou non malignes de divers tissus et/ou organes comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les tumeurs solides, les cancers de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, les myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les produits selon l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions pathologiques.

Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est la voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les administrations intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

La présente invention comprend également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (Ia) en une quantité

suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers solvants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants.

Le choix des adjuvants ou excipients peut être déterminé par la solubilité et les propriétés chimiques du produit, le mode particulier d'administration et les bonnes pratiques pharmaceutiques.

Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérilisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions selon l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeutiquement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ de produit actif pour l'administration par voie parentérale.

Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplastiques, des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons ( $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\delta$ ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote

comme la mechloretamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosourées comme la carmustine, la lomusine, la sémustine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les  
5 analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vendésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et  
10 la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées tel que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procarbazine, les supprimeurs adrénocorticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticoïdes comme la  
15 prednisone, les progestines comme le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de méthoxyprogestérone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthynylestradiol, les antioestrogènes comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention  
20 sont celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les doses sont celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention peuvent être  
25 administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles ou nulles. Généralement, de faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si nécessaire, des doses de plus en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un effet optimum. Pour  
30 d'autres malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois par jour, de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade considéré. Il est aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux administrations journalières.

Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 200  
35 mg/kg. Par voie intrapéritonéale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et



100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et , encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade, son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influencer sur l'efficacité du traitement.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

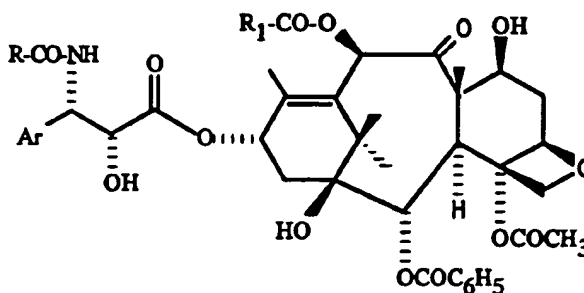
#### EXEMPLE

10 On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm<sup>3</sup> d'Emulphor EL 620 et 1 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm<sup>3</sup> de sérum physiologique.

La composition est administrée par introduction dans une perfusion d'un soluté physiologique pendant 1 heure.

**REVENDICATIONS**

1 - Nouveau dérivé d'analogues du taxol de formule générale :



dans laquelle :

5 Ar représente un radical aryle,

R représente un radical phényle ou un radical de formule générale :



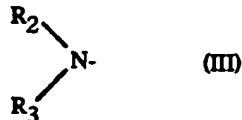
dans laquelle  $R_6$  représente

10 - un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis  
15 parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical  
20 phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyl dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

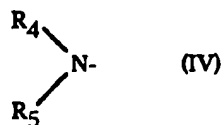
- ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,

25 - ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 4 à 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que les radicaux cycloalcoyles,

- cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et  $R_1$  représente un radical alcoyle contenant 1 à 10 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, aryle contenant 6 à 10 atomes de carbone, hétérocyclyle saturé ou non saturé contenant 5 à 6 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote (éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle), d'oxygène ou de soufre, cycloalcoylalcoyle dont la partie cycloalcoyle contient 3 à 6 atomes de carbone et la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, aralcoyle dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone et la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, hétérocyclylalcoyle dont la partie hétérocyclyle contient 5 ou 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote (éventuellement substitué par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle), d'oxygène ou de soufre et la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ces radicaux étant substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux hydroxy, carboxy, alcoxycarbonyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou les radicaux de formule générale :



- dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué :
- a) par un radical hydroxy, carboxy, alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle,
  - b) par un radical de formule générale :



- dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ou bien  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle saturé ou non saturé à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'azote (éventuellement substitué par un radical

alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle), d'oxygène ou de soufre, ou bien R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle saturé ou non saturé à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un second hétéroatome choisi parmi les atomes d'azote (éventuellement substitué par un radical

5 alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle), d'oxygène ou de soufre.

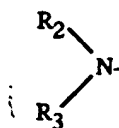
2 - Nouveau dérivé selon la revendication 1 caractérisé en ce que, R et R<sub>1</sub> étant définis comme dans la revendication 1, Ar représente un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles,

10 alcényles, alcynyles, ayles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxy-carbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4

15 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 3 à 8 atomes de carbone et que les radicaux ayles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphthyles.

3 - Nouveau dérivé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que, R et Ar étant définis comme dans l'une des revendications 1 ou 2, R<sub>1</sub> représente

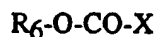
20 un radical alcoyle substitué par un radical de formule générale :



dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont définis comme dans la revendication 1.

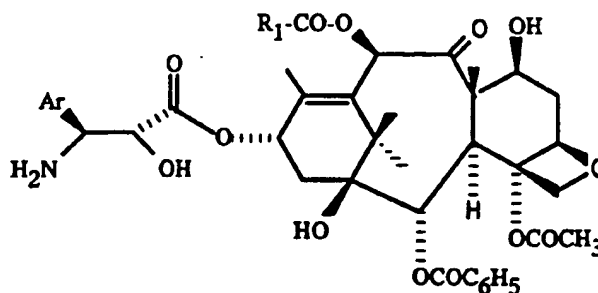
4 - Procédé de préparation d'un dérivé selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que l'on fait réagir le chlorure de benzoyle ou un dérivé réactif de

25 formule générale :



dans laquelle R est défini comme dans la revendication 1 et X représente un atome d'halogène ou un reste -O-R<sub>6</sub> ou -O-CO-OR<sub>6</sub> sur un dérivé de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale :

19



**dans laquelle  $A_r$  et  $R_1$  sont définis comme dans l'une des revendications 1 à 3.**

5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'on opère dans un solvant organique en présence d'une base minérale ou organique.

5            6 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient une quantité suffisante d'un produit selon l'une des revendications 1 à 3 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables inertes ou pharmacologiquement actifs.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00970

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 C07D305/14; C07D405/08; C07D413/08; A61K31/335; A61K31/495; A61K31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC5 C07D; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X,P       | EP,A,0 534 709 (FLORIDA STATE UNIVERSITY)<br>31 March 1993<br>see examples 1-9  | 1                     |
| X,P       | EP,A,0 534 707 (FLORIDA STATE UNIVERSITX)<br>31 March 1993<br>see examples 1,2  | 1                     |
| X         | COMPTES RENDUS DES SEANCES DE L'ACADEMIE<br>DES SCIENCES. SERIE II: MECANIQUE,<br>PHYSIQUE, CHIMIE, SCIENCES DE LA TERRE,<br>SCIENCES DE L'UNIVERS<br>Vol. 299, No. 15, 1984, MONTREUIL FR<br>pages 1039-1043<br>V. SENILH ET AL.<br>see examples 18,19 | 1-3,6                 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 December 1993 (20.12.93)

Date of mailing of the international search report

12 January 1994 (12.01.94)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00970

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                            | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X         | ANTICANCER RES.<br>Vol. 8, No. 3, 1988,<br>pages 387-390<br>J.RIONDEL ET AL.<br>see figure 1                  | 1-3,6                 |
| A         | WO,A,9 209 589 (RHONE-POULENC RORER)<br>11 June 1992<br>cited in the application<br>see examples 1-6          | 1-3,6                 |
| A         | EP,A,0 253 738 (RHONE-POULENC SANTE)<br>20 January 1988<br>cited in the application<br>see the whole document | 1-3,6                 |

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300970  
SA 80702

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

20/12/93

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP-A-0534709                              | 31-03-93            | US-A- 5250683              | 05-10-93            |
|   |                     | AU-A- 2212292              | 25-03-93            |
|   |                     | AU-A- 2212392              | 25-03-93            |
|   |                     | AU-A- 2212492              | 25-03-93            |
|   |                     | AU-A- 2688892              | 27-04-93            |
|   |                     | AU-A- 2689092              | 27-04-93            |
|   |                     | AU-A- 2692692              | 27-04-93            |
|   |                     | AU-A- 3983793              | 19-08-93            |
|   |                     | AU-A- 3983893              | 19-08-93            |
|   |                     | CA-A- 2077394              | 24-03-93            |
|   |                     | CA-A- 2077598              | 24-03-93            |
|   |                     | CA-A- 2077621              | 24-03-93            |
|   |                     | EP-A- 0534707              | 31-03-93            |
|   |                     | EP-A- 0534708              | 31-03-93            |
|   |                     | WO-A- 9306093              | 01-04-93            |
|   |                     | WO-A- 9306094              | 01-04-93            |
|   |                     | WO-A- 9306079              | 01-04-93            |
|   |                     | US-A- 5229526              | 20-07-93            |
|   |                     | US-A- 5227400              | 13-07-93            |
|   |                     | US-A- 5243045              | 07-09-93            |
| -----                                     |                     |                            |                     |
| EP-A-0534707                              | 31-03-93            | US-A- 5243045              | 07-09-93            |
|   |                     | AU-A- 2212292              | 25-03-93            |
|   |                     | AU-A- 2212392              | 25-03-93            |
|   |                     | AU-A- 2212492              | 25-03-93            |
|   |                     | AU-A- 2688892              | 27-04-93            |
|   |                     | AU-A- 2689092              | 27-04-93            |
|   |                     | AU-A- 2692692              | 27-04-93            |
|   |                     | AU-A- 3983793              | 19-08-93            |
|   |                     | AU-A- 3983893              | 19-08-93            |
|   |                     | CA-A- 2077394              | 24-03-93            |
|   |                     | CA-A- 2077598              | 24-03-93            |
|   |                     | CA-A- 2077621              | 24-03-93            |
|   |                     | EP-A- 0534708              | 31-03-93            |
|   |                     | EP-A- 0534709              | 31-03-93            |
|   |                     | WO-A- 9306093              | 01-04-93            |
|   |                     | WO-A- 9306094              | 01-04-93            |
|   |                     | WO-A- 9306079              | 01-04-93            |
|   |                     | US-A- 5229526              | 20-07-93            |
|   |                     | US-A- 5227400              | 13-07-93            |

EPO FORM P067

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82



**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300970  
SA 80702

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

20/12/93

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP-A-0534707                              |                     | US-A- 5250683              | 05-10-93            |
| WO-A-9209589                              | 11-06-92            | FR-A- 2669631              | 29-05-92            |
|   |                     | FR-A- 2679557              | 29-01-93            |
|   |                     | AU-A- 9083891              | 25-06-92            |
|   |                     | CA-A- 2096833              | 24-05-92            |
|   |                     | EP-A- 0558623              | 08-09-93            |
| EP-A-0253738                              | 20-01-88            | FR-A- 2601675              | 22-01-88            |
|   |                     | AU-B- 591309               | 30-11-89            |
|   |                     | AU-A- 7567787              | 21-01-88            |
|   |                     | CA-A- 1278304              | 27-12-90            |
|   |                     | JP-A- 63030479             | 09-02-88            |
|   |                     | US-A- 4814470              | 21-03-89            |

EPO FORM P0079

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 93/00970

|   |   |   |
|---|---|---|
| <b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>  |   |   |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB   |   |   |
| CIB 5 C07D305/14;<br>A61K31/495;  | C07D405/08;<br>A61K31/535   | C07D413/08;<br>A61K31/335                   |
| <b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>   |   |   |
| Documentation minimale consultée <sup>8</sup>   |   |   |
| Système de classification   | Symboles de classification  |   |
| CIB 5   | C07D ; A61K   |   |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>   |   |   |
|   |   |   |
| <b>III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>   |   |   |
| Catégorie *   | Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, <sup>12</sup><br>des passages pertinents <sup>13</sup>  | No. des revendications visées <sup>14</sup> |
| X, P  | EP, A, 0 534 709 (FLORIDA STATE UNIVERSITY)<br>31 Mars 1993<br>voir exemples 1-9  | 1   |
| X, P  | EP, A, 0 534 707 (FLORIDA STATE UNIVERSITY)<br>31 Mars 1993<br>voir exemples 1, 2   | 1   |
| X   | COMPTES RENDUS DES SEANCES DE L'ACADEMIE<br>DES SCIENCES. SERIE II: MECANIQUE,<br>PHYSIQUE, CHIMIE, SCIENCES DE LA TERRE,<br>SCIENCES DE L'UNIVERS<br>vol. 299, no. 15, 1984, MONTREUIL FR<br>pages 1039 - 1043<br>V. SENILH ET AL.<br>voir exemples 18, 19 | 1-3, 6                                      |
| ---<br>-/-  |   |   |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Catégories spéciales de documents cités: <sup>11</sup></p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document antérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div> |   |   |
| <b>IV. CERTIFICATION</b>  |   |   |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée   | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  |   |
| 20 DECEMBRE 1993  | 12. 01. 94  |   |
| Administration chargée de la recherche internationale   | Signature du fonctionnaire autorisé   |   |
| OFFICE EUROPEEN DES BREVETS   | FRELOD D.   |   |



**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300970  
SA 80702

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

20/12/93

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP-A-0534709                                    | 31-03-93               | US-A- 5250683                           | 05-10-93               |
|   |                        | AU-A- 2212292                           | 25-03-93               |
|   |                        | AU-A- 2212392                           | 25-03-93               |
|   |                        | AU-A- 2212492                           | 25-03-93               |
|   |                        | AU-A- 2688892                           | 27-04-93               |
|   |                        | AU-A- 2689092                           | 27-04-93               |
|   |                        | AU-A- 2692692                           | 27-04-93               |
|   |                        | AU-A- 3983793                           | 19-08-93               |
|   |                        | AU-A- 3983893                           | 19-08-93               |
|   |                        | CA-A- 2077394                           | 24-03-93               |
|   |                        | CA-A- 2077598                           | 24-03-93               |
|   |                        | CA-A- 2077621                           | 24-03-93               |
|   |                        | EP-A- 0534707                           | 31-03-93               |
|   |                        | EP-A- 0534708                           | 31-03-93               |
|   |                        | WO-A- 9306093                           | 01-04-93               |
|   |                        | WO-A- 9306094                           | 01-04-93               |
|   |                        | WO-A- 9306079                           | 01-04-93               |
|   |                        | US-A- 5229526                           | 20-07-93               |
|   |                        | US-A- 5227400                           | 13-07-93               |
|   |                        | US-A- 5243045                           | 07-09-93               |
| EP-A-0534707                                    | 31-03-93               | US-A- 5243045                           | 07-09-93               |
|   |                        | AU-A- 2212292                           | 25-03-93               |
|   |                        | AU-A- 2212392                           | 25-03-93               |
|   |                        | AU-A- 2212492                           | 25-03-93               |
|   |                        | AU-A- 2688892                           | 27-04-93               |
|   |                        | AU-A- 2689092                           | 27-04-93               |
|   |                        | AU-A- 2692692                           | 27-04-93               |
|   |                        | AU-A- 3983793                           | 19-08-93               |
|   |                        | AU-A- 3983893                           | 19-08-93               |
|   |                        | CA-A- 2077394                           | 24-03-93               |
|   |                        | CA-A- 2077598                           | 24-03-93               |
|   |                        | CA-A- 2077621                           | 24-03-93               |
|   |                        | EP-A- 0534708                           | 31-03-93               |
|   |                        | EP-A- 0534709                           | 31-03-93               |
|   |                        | WO-A- 9306093                           | 01-04-93               |
|   |                        | WO-A- 9306094                           | 01-04-93               |
|   |                        | WO-A- 9306079                           | 01-04-93               |
|   |                        | US-A- 5229526                           | 20-07-93               |
|   |                        | US-A- 5227400                           | 13-07-93               |

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300970  
SA 80702

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

20/12/93

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP-A-0534707                                    |                        | US-A- 5250683                           | 05-10-93               |
| WO-A-9209589                                    | 11-06-92               | FR-A- 2669631                           | 29-05-92               |
|   |                        | FR-A- 2679557                           | 29-01-93               |
|   |                        | AU-A- 9083891                           | 25-06-92               |
|   |                        | CA-A- 2096833                           | 24-05-92               |
|   |                        | EP-A- 0558623                           | 08-09-93               |
| EP-A-0253738                                    | 20-01-88               | FR-A- 2601675                           | 22-01-88               |
|   |                        | AU-B- 591309                            | 30-11-89               |
|   |                        | AU-A- 7567787                           | 21-01-88               |
|   |                        | CA-A- 1278304                           | 27-12-90               |
|   |                        | JP-A- 63030479                          | 09-02-88               |
|   |                        | US-A- 4814470                           | 21-03-89               |

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**